

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE **309** No

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean BOUTHELIER

Né le 3 Décembre 1906 à Quimper (Finistère)

Pharmacien de 1^{re} classe de la Faculté de Pharmacie de Nancy

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE

SUR

LE CITRATE DE SOUDE

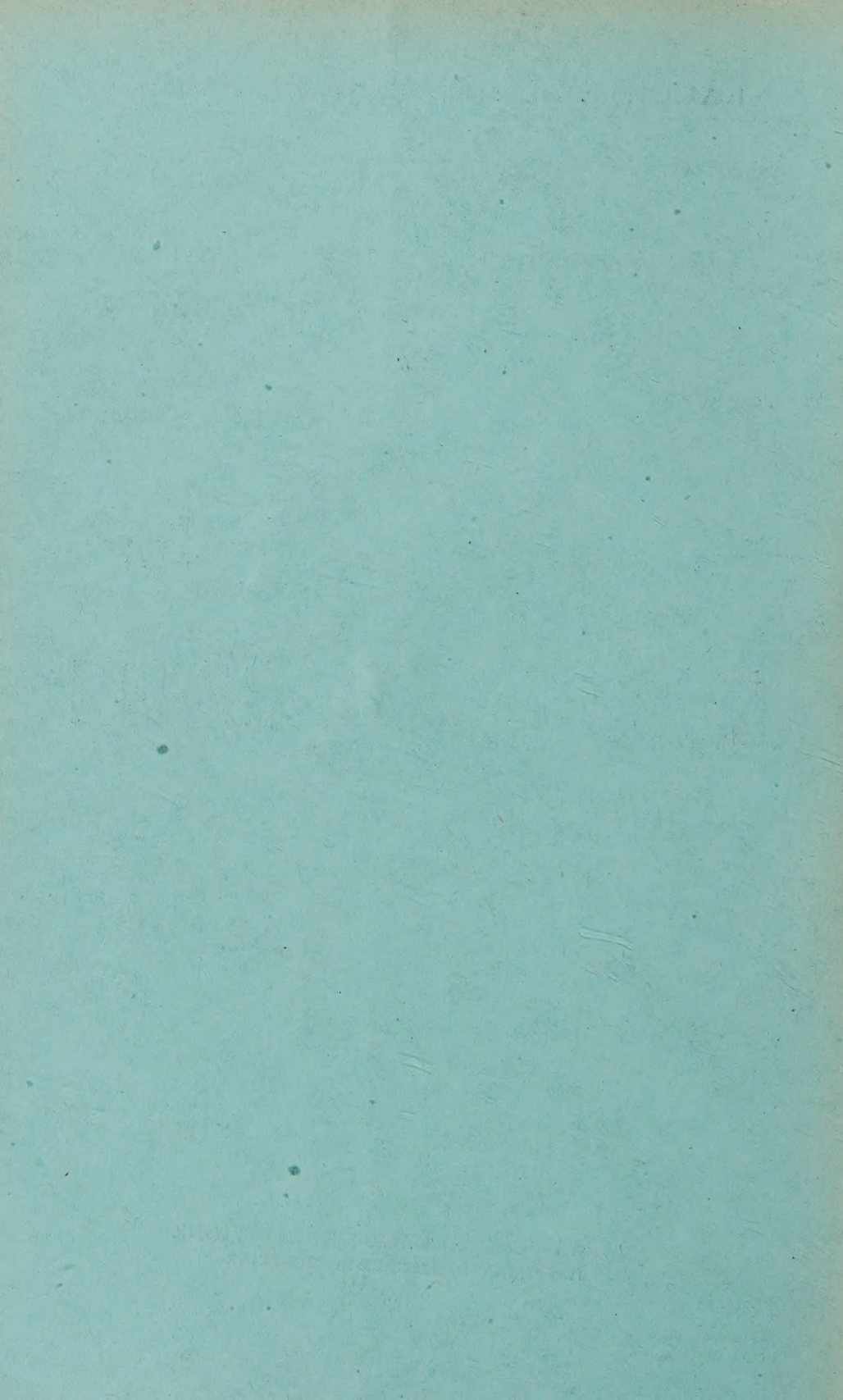
Président : M. LOEPER, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1934



THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551802_0057

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean BOUTHELIER

Né le 3 Décembre 1906 à Quimper (Finistère)

Pharmacien de 1^{re} classe de la Faculté de Pharmacie de Nancy

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE

SUR

LE CITRATE DE SOUDE

Président : M. LOEPER, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1934

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBE.
Clinique des maladies des enfants	LEREBOULLET.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Leon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) Pathologie médicale.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROCC..... Pathologie chirurgicale
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA..... Pathologie médicale.
 CHABROL..... Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 DONZELOT.... Pathologie médicale.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 GATELLIER... Pathologie chirurgicale
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino Laryng.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN.... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUEJOUL. Obstétrique.

MM-

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF..... Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 QUENU..... Pathologie chirurgicale
 RICHEL..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
 SEZARY..... Dermatologie et syphiligraphie.
 TROISIÈRE..... Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) ... Pathologie médicale.
 VELTER..... Ophtalmologie.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale
CHIRAY	Clinique médicale.	GUENIOT	Clinique obstétricale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL ...	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER..	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.....	Education Physique.
FREY.....	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A qui je dois tant, je dédie
cet ouvrage en témoignage bien
faible de ma grande affection,
et de mon immense reconnais-
sance.

A MON FRÈRE

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE

A MON ONCLE,
MONSIEUR LOUIS BOUTHELIER
Pharmacien Ex-Interne des Hôpitaux
Ex-Pharmacien Chef des Hôpitaux de Lorient

Dont l'aide et les conseils
m'ont toujours été si précieux.

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER
Professeur de Thérapeutique
Médecin de La Pitié

Qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.

Avec nos bien sincères remer-
ciements.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE RENNES

Monsieur le Docteur LE MONIET
Professeur de Clinique Chirurgicale

et Monsieur le Docteur LE DAMANY
Professeur de Clinique Médicale

Que nous prions de bien vouloir trouver ici, l'expression de notre respectueuse gratitude, pour l'enseignement que nous avons reçu dans leurs services.

A TOUS NOS MAITRES DE L'HOTEL-DIEU
ET DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE RENNES

A NOS PROFESSEURS DE L'ÉCOLE DE
PHARMACIE DE RENNES

Monsieur le Professeur LENORMAND
Monsieur le Professeur LAURENT

Souvenir respectueux et reconnaissant.

AVANT-PROPOS

La chimie biologique nous montre de plus en plus l'importance du métabolisme des matières minérales en physiologie et en pathologie. Un très grand nombre de processus organiques nécessitent l'intervention des divers ions, et sans ceux-ci deviennent impossibles.

Bien plus encore que la physiologie, la pathologie est dominée par le jeu des anions et des cations. Depuis les travaux expérimentaux de J. Loeb et les mémorables recherches cliniques de Widal, on sait qu'un équilibre de certains ions métalliques est indispensable à l'hydratation normale des tissus et que c'est cet équilibre qui est rompu dans les œdèmes. On sait les conséquences thérapeutiques qu'ont eues ces découvertes.

Un des ions métalliques dont on connaît le mieux le rôle en physiologie et en médecine est l'ion *calcium*. Nous connaissons assez bien les fonctions dans lesquelles cet élément intervient d'une façon active ; la coagulation du sang, la digestion trypsique, la croissance, l'excitabilité du système nerveux, etc.

dépendent dans une mesure importante du taux de calcium dans les humeurs et dans les tissus.

Il existe schématiquement deux ordres de modifications du métabolisme du calcium : sa diminution et son augmentation. Il est facile de remédier rapidement à la déficience du taux du calcium en administrant des sels de calcium par diverses voies, mais il est plus difficile de combattre son augmentation. C'est dans ce dernier cas qu'intervient la substance qui fait l'objet du présent travail : *le citrate de soude*. Mis en présence d'un sel de calcium, il immobilise l'ion actif, tout comme le fait l'oxalate de soude, mais sans le précipiter comme le fait ce dernier.

Nous verrons que, malgré les indications variées du citrate de soude, son mode d'action est presque toujours le même : la décalcification,.

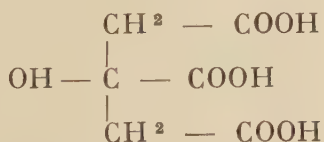
Il est incontestable que le citrate de soude est un médicament très précieux ; il a déjà donné des preuves multiples de son efficacité dans de nombreux cas, mais il nous semble que ses possibilités thérapeutiques sont loin d'être épuisées. C'est ce qui nous a déterminé à lui consacrer ce travail, destiné à mettre au point l'état présent de la question et à en montrer l'avenir.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE CHIMIQUE

L'acide citrique fut découvert par Scheele en 1784. On en a montré la présence dans les citrons, les oranges, les groseilles, les cerises, etc. Il peut prendre naissance également, comme produit intermédiaire dans la fermentation alcoolique. Des champignons spéciaux, les citromycètes peuvent déterminer une fermentation citrique qui donne naissance, avec un rendement assez avantageux, à de l'acide citrique.

La constitution chimique fut indiquée tout d'abord par Salet en 1868, puis vérifiée par la synthèse qu'en réalisèrent, en 1881, Grimaux et Adam. Cette constitution est la suivante :

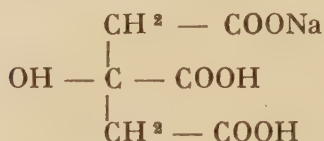


On voit donc que l'acide citrique est trois fois acide

et une fois alcool tertiaire. Nous n'insisterons pas sur les propriétés et sur les méthodes de synthèse de l'acide citrique dont seuls les sels sodiques nous intéressent dans ce travail.

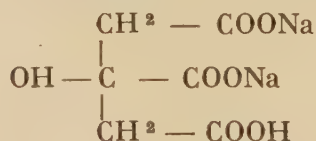
L'acide citrique étant un triacide, on comprend qu'il peut former avec le sodium trois sels :

a. Un *citrate monosodique* ou citrate acide



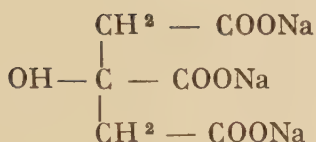
Ce sel n'est utilisé en thérapeutique que depuis quelques années ; son goût fortement acide rend son administration difficile. Nous verrons plus bas que ce sel présente cependant quelques avantages appréciables sur les autres.

b. Le *citrate disodique* ou neutre



n'a trouvé jusqu'ici aucune utilisation thérapeutique. Il existe cependant certaines formules où le citrate disodique doit se former dans un mélange de citrate basique et d'acide citrique.

c. Le *citrate trisodique* ou basique répond à la formule suivante :



Lorsqu'on ne spécifie pas de quel citrate de soude il s'agit c'est toujours ce dernier qu'on sous-entend. Il forme des cristaux orthorhombiques, de goût peu marqué, et très solubles dans l'eau.

Tous les citrates sont d'ailleurs solubles et c'est précisément la solubilité du citrate de calcium qui fait du sel sodique de cet acide un médicament si précieux.

La stabilité de ces citrates de soude est assez grande, mais leurs solutions peuvent se troubler à l'ébullition.

CHAPITRE II

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

Le citrate de soude ne semble pas avoir encore pris dans les ouvrages de pharmacologie la place qu'il mérite. Dans la plupart des traités on en retient à peine ses propriétés eupeptiques et laxatives, déjà vues par Huchard, il y a plus de trente ans. Pour tenter une mise au point des modes d'administration et des effets pharmacodynamiques de ce sel, on est forcé de recourir à des notes isolées. Les quelques revues générales que nous avons pu trouver dans la littérature sont celles de Billard, de R. Blondel, de Troisier.

Les deux points qui nous intéressent au point de vue pharmacologiques sont : les modes et des voies d'administration du citrate de soude et les faits pharmacodynamiques. Nous les étudierons successivement.

Le citrate de soude peut-être administré par voie buccale ou par les voies parentérales. Chaque voie,

comme nous le verrons plus loin, possède ses indications. Dans certains cas, le citrate de soude peut également faire partie d'un collutoire.

a. Pour la voie buccale, on utilise de préférence des *solutions* de citrate de soude. Le taux de ces solutions est assez variable. La dose moyenne per os est de 4 grammes par jour. A cette dose-là on peut continuer l'administration pendant de longs mois (Moricheau-Bauchant). Lorsqu'on n'en fait prendre qu'une seule fois, on peut aller jusqu'à 15, 30 et même 50 grammes. En principe, l'administration buccale ne semble pouvoir exposer à aucun incident de l'ordre de ceux qui se produisent par injection intra-veineuse.

On peut encore donner le citrate de soude sous forme de *poudre*, associé à du phosphate et du sulfate de soude (G. Lyon). Par contre, en cachets et en comprimés il est impossible de conserver ce sel car il se liquéfie avec une grande facilité.

b. Parmi les voies parentérales, on utilise la voie intraveineuse et la voie intramusculaire. Pour ces injections on utilise plusieurs catégories de solutions : une solution à 2 %, préconisée par Steel ; la solution à 30 % utilisée par Maurice Renaud et Juge ; une solution complexe créée par Normet sur laquelle nous reviendrons qui contient 52 grammes pour mille de citrate de soude entre autres sels citriques ; et enfin la solution à 100 % à action sclérosante (Troisier).

Les doses utilisées par ces voies sont assez différentes ; nous les verrons à propos de chaque cas. Une seule règle doit être retenue : on ne doit pas dépasser, par voie intraveineuse, 0 gr. 15 par kg. de poids corporel (Normet). Par voie intramusculaire on injecte des doses légèrement supérieures à celles qui sont données par injections intraveineuses. Les piqûres intramusculaires sont d'ailleurs assez douloureuses et l'on conseille d'injecter préalablement un peu de novocaïne.

Tous les auteurs insistent sur l'altérabilité facile des solutions de citrate de soude : altération chimique (MM. Renaud et Juge), ou attaque par des champignons saprophytes (Blondel). Il est donc nécessaire de recourir à des ampoules fraîchement préparées.



Les effets pharmacodynamiques des injections de citrate de soude ont été étudiés chez l'animal par Sabbatani, par Arthus, par Hédon, plus récemment par Drinker et Brittingham, par Unger, par Busquet et Parhon, etc.

Les plus importantes de ces modifications sont celles qui se portent sur la coagulabilité et sur les éléments figurés du *sang*. C'est Arthus qui a montré pour la première fois, en 1902, que le sang additionné

de citrate de soude devient incoagulable. Cette action semble pouvoir être attribuée à l'immobilisation de l'ion calcium qui, on le sait, est indispensable à la coagulation du sang. On verra plus loin les applications thérapeutiques intéressantes qu'a eu cette action du citrate trisodique.

Ottemberg, puis Neuhof et Hirschfeld ont pu constater le fait paradoxal que les petites doses de citrate de soude, contrairement aux grandes quantités, diminuent le temps de coagulabilité du sang. Hédon a montré qu'il fallait 4 grammes de citrate par litre de sang pour que la coagulation soit empêchée. A des doses plus petites, c'est le phénomène contraire qui se produit. Le mode d'action dans ce dernier cas serait une attaque des plaquettes avec mise en liberté du coferment qu'elles contiennent.

Il semble d'ailleurs que les effets destructeurs du citrate sur les éléments figurés du sang ne s'arrêtent pas là, et que les globules rouges pourraient subir des déformations lors de son administration (Unger). C'est peut-être cette petite destruction globulaire qui déclanche les processus d'hématopoïèse qui succèdent à l'administration du citrate de soude (Normet).

L'action du citrate de soude sur l'appareil circulatoire et sur le système nerveux végétatif est en rapport avec la diminution de l'ion calcium qu'il détermine. Gley et Bouckaert ont montré que l'ion cal-

cium est indispensable au maintien de l'excitabilité normale des nerfs vasomoteurs et des nerfs extrinsèques du cœur. L'hypocalcémie abolit l'excitabilité des nerfs sympathiques aussi bien que celle du pneumogastrique. Cette action est obtenue précisément par l'administration intraveineuse de citrate de soude. Nous verrons plus loin l'importance de ce fait pour l'action thérapeutique du citrate dans les affections artérielles.

Quant aux autres effets du citrate de soude constatés en thérapeutique humaine, on ne peut les décrire dans ce chapitre car l'expérimentation rigoureuse ne les a pas confirmés. Cela ne diminue d'ailleurs nullement leur intérêt.

Il existe certains faits expérimentaux dont l'importance nous paraît considérable, mais qui n'ont pas encore trouvé d'application thérapeutique. Il s'agit des expériences de Léon Binet et Zamfir sur les scléroses artérielles que provoquent l'administration prolongée d'ergostérol irradié sur les animaux. Les auteurs ont constaté que ces scléroses, s'accompagnant de calcifications, n'apparaissent pas si l'on a soin de faire prendre en même temps du citrate de soude aux animaux. Nous y reviendrons d'ailleurs.

Dans les chapitres suivants nous allons envisager successivement les principales indications thérapeutiques du citrate de soude, dans les divers domaines de la médecine.

CHAPITRE III

ACTION ANTICOAGULANTE DU CITRATE DE SOUDE

Pendant une quinzaine d'années, après la découverte par Arthus et par Sabattani de l'action anticoagulante du citrate de soude, ce fait est resté dans le domaine du laboratoire. On se servait du citrate de soude pour empêcher la coagulation *in vitro* lors des prises de sang.

Il a fallu la guerre et le renouveau d'actualité qu'a eu la transfusion de sang pour qu'on songeât à utiliser cette propriété de citrate en thérapeutique. Ce sel occupe en effet une place particulière vis-à-vis des autres anticoagulants. Parmi ceux-ci l'oxalate et le fluorure ne peuvent être utilisés qu'*in vitro*. Le premier empêche la coagulation en précipitant le calcium sanguin sous forme d'un oxalate de chaux insoluble et le second est extrêmement toxique. Il ne faudrait pas songer un instant à introduire le fluorure de so-

dium dans la circulation ; il déterminerait des accidents foudroyants.

Reste donc le citrate qui, comme nous l'avons vu, est peu toxique. En se basant sur les travaux de Hédon, Jeanbrau de Montpellier a utilisé le sang citraté pour transfusion, et cette technique s'est répandue jusqu'au moment où des appareils transfuseurs perfectionnés ont rendu inutile l'emploi d'anticoagulants.

On sait comment on procède. On prélève la quantité voulue de sang sur le donneur et on l'additionne rapidement d'une dizaine de centimètres cubes d'une solution de citrate de soude à 10 %. Le sang ainsi rendu incoagulable est injecté au malade. Conservé à la glacière, ce sang peut être gardé ainsi plusieurs heures.

Nous reviendrons sur les légers inconvénients de cette méthode qui reste encore actuellement le meilleur procédé lorsqu'on fait une transfusion dans des conditions où l'instrumentation moderne est difficile à appliquer.

CHAPITRE IV

LE CITRATE DE SOUDE DANS LES AFFECTIONS VASCULAIRES

Une des applications les plus intéressantes du citrate de soude est son emploi dans les artérites. C'est progressivement, en se basant sur des données expérimentales qu'on a préconisé cette méthode qui a donné depuis quelques années de multiples preuves cliniques de son efficacité.

C'est la maladie de Buerger, et les recherches qui sont poursuivies sur la thrombo-angéite oblitérante en Amérique et au Japon, qui ont attiré l'attention sur le citrate de soude. En 1912, Mayesima a noté que la viscosité du sang est notablement augmentée dans la thrombo-angéite de Buerger. L'auteur préconisa alors des injections de solutions de Ringer pour fluidifier le sang.

Quelques années plus tard, en 1916, W. Meyer

utilise dans le même but l'injection intraveineuse de citrate de soude dans des solutions à 2 %.

Le premier auteur qui ait relaté les bons résultats du citrate de soude dans les artérites est Steel, en 1921. Cet auteur présente six cas (dont un très avancé avec gangrène). Ces malades ont subi plusieurs séries d'injection de citrate de soude par voie intraveineuse. Une série comprend 250 cc. de solution à 2%. Certains des malades ont eu jusqu'à 50 piqûres. Cinq fois sur six il y a eu une amélioration notable, au point que les malades ont pu reprendre leurs occupations.

Antérieurement à Steel, Ozo, en France a publié un cas de gangrène sénile traité par *ingestion* de citrate de soude. Il s'agissait d'un vieillard de 75 ans, atteint d'une artérite sénile avec gangrène. Soumis au traitement par le citrate de soude, il prit toutes les deux heures un gramme de ce sel et au bout de quelques jours son état s'améliora considérablement. La circulation se rétablit dans le membre, les parties nécrosées se séparèrent du vif et s'éliminèrent sans difficulté.

Les observations de Morichau-Beauchamp se portent sur deux cas d'artérite des membres inférieurs et un cas d'angine de poitrine. Cet auteur administre le citrate de soude par la bouche à la dose de 3 à 4 grammes par jour prolongés pendant plusieurs mois. Il a constaté ainsi une amélioration considérable dans tous les cas.

Il semble donc, tel est l'avis de certains auteurs dont nous citerons Dagorne, R. Blondel, Camescasse, Cheinisse, Troisier, etc., que le citrate de soude constitue le traitement de choix des artérites. Il donne encore des résultats, en dehors des artérites des membres inférieurs, dans les accidents vasculaires du cerveau, dans la maladie de Raynaud, etc.

*
* *

Expérimentalement, l'injection intraveineuse de citrate de soude fait baisser la tension artérielle (Joannides). Maurice Renaud, en faisant des essais systématiques sur l'Homme a trouvé que l'effet du citrate de soude consisterait surtout en une régularisation de la pression.

L'ingestion quotidienne de citrate de soude (citrate monosodique) posséderait également, d'après R. Blondel, une action régularisatrice sur les circulations locales, en même temps que sur la pression artérielle. Le citrate de soude ferait disparaître la somnolence et lourdeur post-prandiale, probablement par action vasculaire.

*
* *

Les solutions concentrées de citrate de soude possèdent une action sclérosante locale sur la paroi

vasculaire. Cette action a été mise à profit par Troisier pour le traitement des varices. On connaît la méthode de Sicard et Forestier pour le traitement des varices par injections sclérosantes. Les solutions de citrate de soude à 100 % remplaceraient avantageusement les autres substances utilisées dans ce but, qui sont pour la plupart irritantes. Le citrate de soude, même injecté dans le tissu cellulaire se montre inoffensif et ne provoque aucun phénomène inflammatoire. On injecte généralement 8 cc.

* * *

L'action du citrate de soude dans les affections vasculaires nous apparaît très importante. Non pas que ce corps soit d'un effet absolument sûr. M. Labbé a publié une observation où il s'est montré inefficace, alors que la sympathectomie a pu amener la guérison.

Ce qui nous semble le plus intéressant dans ce domaine c'est l'action que possède le citrate de soude sur les vaisseaux par l'intermédiaire de la décalcification qu'il détermine. Les constatations cliniques de R. Blondel, jointes aux faits expérimentaux, cités plus haut et mis en évidence par Léon Binet et Zamfir, nous permettent de supposer que le citrate de soude serait un excellent médicament préventif des accidents artériels, soit inflammatoires, soit consé-

cutifs aux scléroses des parois. Nous ne savons évidemment rien sur la pathogénie des scléroses artérielles, mais nous savons que le citrate de soude peut prévenir la modification scléreuse de ces tissus déterminée par l'administration d'ergostérol irradié.

Etant donné que l'absorption prolongée des doses moyennes de citrate de soude est sans inconvénients (Morichau-Beauchamp), nous nous permettons de suggérer que cette substance devrait être préconisée chez tous les sujets qui, pour une raison ou pour une autre (hypertension, hérédité, constitution, etc.) semblent menacés d'une sclérose vasculaire progressive.

CHAPITRE V

LE CITRATE DE SOUDE HÉMOSTATIQUE

Après avoir vu les propriétés anticoagulantes du citrate de soude, il peut certes paraître paradoxal d'en préconiser l'emploi comme hémostatique. Les faits sont cependant là.

Etudiant l'action anticoagulante du sel, certains auteurs, dont Hédon, R. Weil, Ottenberg, Kinsella et Brown, etc. ont constaté que les petites doses de citrate de soude (moins de 4 grammes par litre de sang), provoquaient chez le sujet transfusé une diminution du temps de saignement. La question a été surtout étudiée par Neugof et Hirschfeld, en 1922. Ces auteurs ont utilisé les injections intramusculaires de citrate de soude, comme hémostatique dans les diverses hémorragies chirurgicales et ont pu constater ses effets remarquables. Le phénomène hémalogique corollaire à l'effet hémostatique est une diminution notable du temps de saignement, même

lorsque celui-ci est pathologique. P. — E. Weill a pu constater les bons effets du citrate de soude dans l'hémogénie. En dehors de ces cas, exceptionnels, l'hémophilie et le purpura constituent néanmoins des contre-indications du citrate de soude.

En France, les promoteurs de la méthode furent MM. Renaud et Juge. Ces auteurs ont insisté sur les bons effets du citrate de soude dans les hémoptysies, dans les grandes hémorragies en nappe et surtout dans les hémorragies rebelles des cancéreux. MM. Renaud et Juge ont toujours eu recours aux injections intraveineuses. En utilisant une solution à 30 %, ils en injectent 15 à 30 centimètres cubes, en ayant soin de pousser très lentement l'injection pour éviter le choc brutal.

Dans le domaine chirurgical, Phelip, puis Abella ont insisté sur les effets remarquables du citrate de soude dans les hémorragies rebelles. Dans les affections médicales, les meilleures indications restent les hémorragies des cancéreux, les hémoptysies, les épistaxis irréductibles, etc.

CHAPITRE VI

LE CITRATE DE SOUDE DANS LES AFFECTIONS DIGESTIVES

Les premières applications du citrate de soude concernaient les troubles fonctionnels du tube digestif. Huchard le recommande comme eupeptique et comme alcalin, pouvant être substitué au bicarbonate de soude.

Actuellement, bien que les données expérimentales nous manquent complètement à ce sujet, on peut affirmer que l'action du citrate de soude est bien plus complexe sur le tube digestif. R. Blondel a montré que le citrate de soude peut être utilisé aussi bien chez les hyperchlorhydriques que les hypochlorhydriques et qu'il agit surtout sur l'atonie gastrique, en faisant contracter l'estomac. On obtient ainsi une amélioration considérable de tous les troubles subjectifs observés chez les malades porteurs d'un estomac distendu : somnolence post-prandiale, lourdeur épigastrique, etc.

L'action stimulante sur l'intestin est connue depuis
ort longtemps, mais on préfère l'emploi du citrate
de magnésie comme purgatif à celui du sel de soude.

Il semble bien que le citrate de soude est également
un cholagogue au point qu'il est nécessaire de s'en
méfier chez les malades porteurs de calculs vésicu-
laires. En dehors de son action cholécystotonique,
le citrate de soude stimule le fonctionnement de la
cellule hépatique, ainsi que Blondel a pu s'en rendre
compte par les diverses épreuves fonctionnelles du
foie.

* * *

En somme, le citrate de soude peut être indiqué
dans toutes les dyspepsies, dans l'atonie gastrique,
dans la constipation chronique, dans la petite in-
suffisance hépatique ou biliaire et enfin dans cer-
taines dyspepsies de la première enfance.

Dans la dyspepsie, G. Lyon propose la formule
suivante :

Phosphate de soude	}	à ââ quantités égales
Citrate de soude		
Sulfate de soude		

à prendre deux cuillérées à café par jour dans de
l'eau chaude.

Cette formule, où le phosphate de soude est rem-

placé par du bicarbonate a été préconisée par Huchard contre la constipation par insuffisance hépatique.

Bien entendu, seule la voie buccale a été envisagée dans les affections digestives. Les indications ne sont généralement pas assez graves pour justifier l'injection intraveineuse qui expose toujours à un choc plus ou moins brutal.

D'après R. Blondel, le citrate acide de soude ou citrate monosodique présenterait certains avantages sur le citrate basique dans les affections gastro-intestinales ou hépatiques. Il semble que le citrate acide, en raison même de son acidité, traverserait l'estomac avec moins de pertes que ne le fait le sel trisodique. Le citrate acide a en outre l'avantage de pouvoir être utilisé aussi bien chez les hyper que les hypoacides.

L'auteur utilise la formule suivante :

Acide citrique	30 gr.
Citrate de soude basique	60 gr.
Eau distillée	300 gr.

à prendre par cuillérées à dessert dans de l'eau sucrée.

Ce mélange contiendrait à la fois les trois sels sodiques de l'acide citrique.

Pour les dyspepsies du nourrisson, Variot a montré que le citrate de soude pouvait faciliter la digestion du lait. On sait, en effet, que la présence de calcium agit sur la coagulation du lait et qu'un excès de cet

élément produisait les grumeaux qui rendent parfois difficile la digestion gastrique. Le lait contient d'ailleurs une petite quantité de citrate de soude et de calcium.

Variot utilise chez le nourrisson la formule suivante:

Citrate de soude	5 gr.
------------------	-------

Eau distillée	300 gr.
---------------	---------

à mettre une cuillerée à soupe dans chaque biberon.

Il serait, d'une façon générale, souhaitable que les diverses actions du citrate de soude sur les fonctions digestives soient étudiées avec toute la rigueur scientifique nécessaire. Les notions actuellement répandues semblent purement empiriques.

CHAPITRE VII

LE CITRATE DE SOUDE DANS LES MALADIES DU SANG

Nous avons vu qu'il existait un certain nombre de travaux expérimentaux sur l'action destructrice du citrate de soude sur les éléments figurés du sang. Drinker et Brittingham ont montré que l'injection de sang citraté déterminait la destruction de 1 à 2 % d'hématies.

Nous avons déjà dit qu'il est vraisemblable qu'à l'action destructrice succède une petite réaction de régénération. Bankow a constaté en effet que l'injection de sang citraté provoquait une modification morphologique des organes hématopoiétiques.

Etant donné que le citrate de soude provoque en un premier temps une destruction globulaire, en un second temps la régénération, il a été proposé comme médicament dans deux syndromes exactement opposés : dans l'érythrémie de Vaquez et dans l'anémie.

Nous n'avons pu trouver dans la littérature des indications précises concernant la posologie dans cette dernière affection.

Quant à l'anémie, ce sont les travaux de Normet qui ont montré les effets du citrate de soude dans ce syndrome. L'auteur préconise l'injection intraveineuse de 15 à 20 cc. par jour de la solution suivante :

' Citrate de soude	52 gr.
Citrate de magnésie	26 gr.
Tartrate ferrico-potassique	3 gr.
Citrate de manganèse	1 gr.
Eau distillée Q. S.	p. 1000 cc.

Les résultats de cette méthode seraient tout à fait remarquables selon le promoteur du procédé.

Nous dirons encore un mot de l'utilisation du citrate de soude dans les syndromes hémorragipares : l'hémophilie, l'hémogénie, le purpura, etc. Bien que pour certains, ces maladies constitueraient des contre-indications, P.-E. Weill affirme y avoir obtenu d'excellents résultats par le citrate de soude.

CHAPITRE VIII

DIVERSES INDICATIONS DU CITRATE DE SOUDE

Il nous reste à mentionner brièvement quelques indications thérapeutiques du citrate de soude qui n'ont pu trouver de place dans le cadre des chapitres précédents. Ces indications sont assez diverses, nous les diviserons en deux catégories : indications dans les maladies infectieuses et action sur la croissance chez l'enfant.

*
* * *

Pendant très longtemps, le citrate de soude n'a trouvé son utilisation dans les maladies infectieuses que comme dissolvant local des fausses membranes. Il a donc été proposé dans la diphtérie et, d'une façon générale, dans les angines à fausses membranes, incorporé dans un collutoire. Voici par exemple la formule suivante donnée par G. Lyon :

Bleu de méthylène .	2 gr.
Glycérine	5 gr.
Citrate de soude	1 gr.
Eau	5 gr.

pour un collutoire.

Plus récemment, étant donné l'augmentation de la fibrine sanguine dans la pneumonie, certains auteurs (Raynal, Rosenthal, etc.) ont préconisé les injections intraveineuses de citrate de soude dans cette pneumopathie aiguë, avec des résultats intéressants. Administré tout au début de la maladie, le citrate empêcherait la formation du bloc d'hépatisation.

*
* * *

Il existe quelques publications récentes concernant l'action du citrate de soude sur le développement corporel de l'enfant. Eder et Bakewell ont trouvé, en 1931, que l'administration de citrate de soude empêchait la perte de poids chez le nourrisson tout jeune. Pirami, d'autre part, a constaté les bons effets de ce sel dans le rachitisme.

Ces faits posent le problème du mode d'action. Le plus simple serait de supposer que le poids s'élève et l'ossification s'améliore sous l'influence d'une meilleure digestion du lait que facilite, comme nous l'avons vu, l'ingestion de citrate de soude. Il se peut

également que l'acide citrique et ses sels facilement dissociables aient une action directe sur le métabolisme du calcium.

On sait que les conditions exactes de la fixation tissulaire du calcium sont loin d'être connues complètement. On sait que l'hormone parathyroïdienne agit sur cette fixation, de même que l'ergostérol irradié. D'après certains faits relatés plus haut, on pourrait croire que le citrate de soude est l'antagoniste de ces corps. Or, certains auteurs, dont Stewart, pensent que l'acide citrique est, en réalité un fixateur du calcium. On ne peut guère se prononcer actuellement sur le problème car on ne connaît pas la modalité de l'équilibre entre le calcium des humeurs et celui des tissus.

CHAPITRE IX

TOXICITÉ ET CONTRE-INDICATIONS

Il n'existe pas de médicament dont l'emploi soit absolument dépourvu d'inconvénients ; ceux du citrate de soude sont relativement peu importants, mais il est indispensable de les connaître pour les prévoir et les éviter dans la mesure du possible.

Au point de vue des accidents toxiques, il faut nettement distinguer deux cas : l'absorption par la bouche, et l'administration par la voie intramusculaire ou intraveineuse. Dans le premier cas, on n'a pu constater jusqu'ici aucun accident. Même aux doses élevées de 4 grammes par jour et d'une façon prolongée, le citrate de soude semble bien toléré et ne donne lieu à aucun accident. G. Lyon déconseille cependant son utilisation par la voie buccale chez les sujets atteints d'ulcère de l'estomac.

Il en est tout autrement lorsqu'on administre le citrate par la voie circulatoire. Cette administration se fait dans trois conditions :

- a. l'injection intraveineuse de sang citraté;
- b. l'injection intraveineuse d'une solution de citrate de soude et
- c. l'injection intramusculaire d'une telle solution.

Nous avons vu que des accidents ont été signalés au cours de l'injection de sang citraté dans un but de transfusion, consistant surtout en une destruction globulaire (Drinker et Brittingham). Pour Bankow, le sang citraté pourrait même déterminer des altérations des organes hématopoétiques.

Mais les accidents les plus impressionnants sont ceux qui suivent l'injection intraveineuse d'une solution concentrée de citrate de soude. Ces accidents ont été étudiés expérimentalement par Panisset et Verge. Il semble que la gravité des phénomènes est étroitement proportionnelle à l'importance de la dose administrée. Il s'agit généralement d'un choc très brutal avec phénomènes de collapsus cardiaque, refroidissement des extrémités, accélération de la respiration, parfois même convulsions et raideur de la nuque avec agitation. Il peut y avoir des vomissements, de la diarrhée ou simplement des douleurs abdominales.

Ces faits ont été constatés en clinique par tous les auteurs qui ont pratiqué des injections intraveineuses de citrate, et semblent à peu près inévitables. On a bien préconisé de pousser l'injection très lentement,

mais cette précaution n'est pas suffisante pour supprimer tout choc.

C'est afin d'éviter le choc que certains auteurs (Neuhof et Hirschfeld; Cheinisse, etc.) préfèrent recourir aux injections intramusculaires, mais celles-ci sont moins actives, douloureuses et produisent également des accidents d'ordre sanguin. Nous avons vu que le citrate de soude est contre-indiqué dans les affections hémorragipares, malgré quelques tentatives heureuses.

Quelle est la cause du choc qui suit les injections intraveineuses de citrate ? Panisset et Verge pensent qu'il s'agit d'un choc colloïdoclasique, comme le montre la brusquerie des phénomènes, leur allure impressionnante contrastant avec l'issue, toujours heureuse. On n'a pas encore signalé de cas mortel, ni d'injection ayant laissé des séquelles graves. Il semble, comme le suppose Hédon qu'il s'agit bien plus d'accidents d'*hypocalcémie aiguë*. La preuve en est fournie par le fait que les accidents sont immédiatement conjurés par une injection intraveineuse de chlorure de calcium. Il faut 10 centigrammes de ce sel pour neutraliser l'action de 1 gramme de citrate de soude.

Malgré la possibilité d'un choc, il n'existe donc pas d'action toxique grave au cours du traitement par le citrate de soude, ce qui en fait un médicament apte aussi bien pour la thérapeutique d'urgence que pour des cures prolongées.

CONCLUSIONS

1° Parmi les trois sels sodiques de l'acide citrique, c'est surtout le citrate trisodique qui est utilisé en thérapeutique ; récemment on a préconisé également l'utilisation du citrate monosodique. Ils peuvent être administrés par voie buccale, intramusculaire ou intraveineuse. Dans ce dernier cas, la dose maxima est de 15 centigrammes par kilogr. de poids corporel.

2° Le principal effet pharmacodynamique du citrate est l'immobilisation de l'ion calcium qu'il détermine. Presque toutes ses autres actions découlent de cette décalcification.

3° Bien que le citrate de soude possède une action anticoagulante certaine, son emploi dans les hémorragies se fait avec beaucoup de succès. Une autre indication importante concerne les affections vasculaires, en particulier les artérites.

4° Comme tonique de la fibre lisse gastrique, intestinale, vésiculaire, etc. il semble préférable d'utiliser le citrate monosodique.

5° Certains faits expérimentaux semblent montrer que l'absorption prolongée du citrate de soude peut prévenir la sclérose et la calcification des divers tissus, en particulier celle des vaisseaux.

6° Les autres indications du citrate de soude : anémie, polyglobulie, hémophilie, rachitisme, pneumonie, etc. ne semblent pas encore être au point.

7° Les accidents brutaux que détermine parfois l'injection intraveineuse de citrate de soude sont sans gravité, malgré leur allure impressionnante. On les combat d'ailleurs facilement par des injections de chlorure de calcium.

Vu : le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu : le Président de thèse,
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Abella.** — Il Policlinico, (prat.) 1930, T. 37, n° 48.
- Bankow.** — Deutsch. Zeitschr. f. Chir. 24 novembre 1931.
- Blondel.** — Bull. Ac. Méd. 1925, t. 94, p. 931.
- Camescasse.** — La Méd. Pratique, 30 juillet 1929.
- Cheinisse.** — Presse Méd. 25 mars 1922.
— Presse Méd. 14 octobre 1922.
- Dagorne.** — « Sur l'action thérapeutique du citrate de soude dans les affections vasculaires ». Thèse Paris, 1924.
- Drinker et Brittingham.** — Arch. of intern. Méd. 1929, t. 23, p. 7.
- Eder et Bakewell.** — Amer J. of Dis. Child. novembre 1931
- Hédon.** — Journal Méd. Fr. mai 1919.
- Joannides.** — Arch. of intern. Méd. 1926, t. 37, p. 248.
- Labbé (M.).** — Soc. Méd. Hôp. 29 décembre 1927.
- Lyon (G.).** — « Le citrate de soude ». Bull. Méd. 1925, t. 39, p. 259.
- Mayer (W.).** — Ann. of Surgery, mars 1916.
- Mayesima.** — Mitteil. aus d. Grenzgeb. Med. u. Chir. 1912, t. 24, p. 3.
- Morichau-Beauchamp.** — Soc. Méd. Hôp. 3 mars 1922.
- Neuhof et Hirschfeld.** — Ann. of Surgery, juillet 1922.

- Normet.** — Bull. Ac. Méd. Paris, 1924, t. 92, p. 1306.
- Ottenberg.** — Proc. of Soc. for exp. Med. et Biol. 1916, t. 13, p. 104.
- Ozo.** — Gaz. des Hôp. 21-23 septembre 1920.
- Panisset et Verge.** — Soc. Biol. 1922, t. 87, 225.
- Phelip.** — Presse Méd. 7 novembre 1928.
- Pirami.** — Arch. Med. di Sc. Med. Colon. 1^{er} avril 1931.
- Raynal.** — Marseille Méd. juillet 1928.
- Renaud (M.).** — Soc. Méd. Hôp. 1927, p. 102.
- Renaud et Juge.** — Bull. Ass. fr. pour l'étude du Cancer, avril 1924.
- Rosenthal.** — Rev. de Path. comp. décembre 1931.
- Sabattani.** — Arch. ital. de Biol. 1901-02, p. 397.
- Steel.** — J. of amer. Med. assoc. 12 février 1921.
- Troisier.** — Concours Méd. 1924, p. 1925.
- Unger.** — J. of. Amer. Med. Assoc. 31 décembre 1921.
- Weil.** — J. of. Amer. Med. Assoc. 30 janvier 1915.
-

